Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft
Basel

1955

Auslösung und Beeinflussung verschiedener Formen von endokriner Hypertension an der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

FRIDOLIN SULSER
von Wartau

1955
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft
Basel

Auslösung und Beeinflussung verschiedener Formen von endokriner Hypertension an der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
FRIDOLIN SULSER
von Wartau

1955
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Die Arbeit wurde ausgegeführt auf Anregung und unter Leitung von
Professor Dr. *Rolf Meier*

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor Dr. *Rolf Meier*
Tag der Promotion : 16. Juni 1955

Einleitung

Klinische Beobachtungen, wie die Hypotonie bei Nebenniereninsuffizienz oder der erhöhte Blutdruck beim Morbus Cushing, wiesen schon frühzeitig auf Zusammenhänge zwischen Nebenniere und Blutdruckregulation hin (19). Ausgedehnte experimentelle Untersuchungen über diese Beziehungen konnten erst durchgeführt werden, als genügende Mengen von Nebennierenrindensteroiden für derartige Versuche zur Verfügung standen. *Selye* beschrieb in Bestätigung früherer klinischer Befunde zuerst, daß es durch Überdosierung von Desoxycorticosteron und Kochsalz gelingt, an der Ratte einen Hochdruck hervorzurufen (27, 28). Gleichzeitig damit kommt es zu «entzündlichen» Gefäßveränderungen, Infiltraten im Herzmuskel und Nierenschädigungen. Besonders ausgesprochen sind diese Veränderungen am nebennierenlosen und einseitig nephrektomierten Tier. Seit dieser ersten Mitteilung erschienen zahlreiche Arbeiten über den durch Desoxycorticosteron und Kochsalz ausgelösten Hochdruck, in denen die Selyeschen Befunde bestätigt und ergänzt wurden. Unter diesen sind besonders die Beobachtungen von *Green* und *Friedman* zu erwähnen, daß es mit Desoxycorticosteron gelingt, einen fixierten Hochdruck zu erzielen, der auch dann bestehen bleibt, wenn die Zufuhr von Desoxycorticosteron und Kochsalz unterbrochen wird (7, 11). Überdosierung von Desoxycorticosteron führt zu Natriumretention und gleichzeitiger Zunahme der extracellulären Flüssigkeitsmenge, Faktoren, denen pathogenetische Bedeutung für die Desoxycorticosteronhypertension zukommen dürfte. Aber auch die pathologischen Veränderungen der Nieren sind offenbar von maßgebender Bedeutung für die Entwicklung der Blutdrucksteigerung unter diesen Versuchsbedingungen.

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse bei dem durch Cortison bzw. Hydrocortison ausgelösten Hochdruck, der zunächst von *Knowlton* u. Mitarb. (17) sowie von *Friedman* genauer untersucht wurde (5, 6). Es scheint, daß bei dieser Art des Hochdruckes der Kochsalzgabe nicht die gleiche Bedeutung zukommt wie beim Desoxycorticosteronhochdruck. Von *Knowlton* wurde angegeben, daß es, zumindest am nebennierenlosen Tier, bei kochsalzarmer Ernährung leichter gelingt, durch Überdosierung von Cortison einen Hochdruck hervorzurufen als bei Kochsalzzulage (17). *Ledingham* konnte jedoch zeigen, daß Cortison am nebennierenlosen Tier auch bei gleichzeitiger Überdosierung von Kochsalz in der Lage ist, einen Hochdruck auszulösen (18). Die anatomischen Veränderungen, die unter Überdosierung mit Cortison auftreten, sind wesentlich weniger charakteristisch als diejenigen unter Desoxycorticosteron. Es wurden lediglich leichtere Nierenschädigungen

nachgewiesen, von denen jedoch nicht sicher ist, ob sie von maßgebender Bedeutung für die Manifestierung des Hochdruckes unter Überdosierung der beiden 11-Oxysteroide sind. Wichtig ist der Befund, daß es bei gleichzeitiger Überdosierung von Desoxycorticosteron und Cortison gelingt, die unter Anwendung von Desoxycorticosteron allein auftretenden arteriitischen Veränderungen weitgehend zu hemmen, während die Nierenschädigungen verstärkt sind (23, 35). *Ledingham* hat außerdem angegeben, daß unter kombinierter Behandlung der Blutdruckanstieg intensiver ist als nach alleiniger Anwendung von Desoxycorticosteron oder Cortison (18). Unter geeigneten Versuchsbedingungen können sich somit bestimmte durch Überdosierung der beiden Steroide ausgelöste Veränderungen addieren, während andere sich aufheben.

Im Zusammenhang mit den durch die genannten Nebennierenrindensteroide hervorgerufenen Hochdruckformen verdient auch der durch Überdosierung von Methylandrostendiol (MAD) und Kochsalz zu erzielende Hochdruck (*Skelton*) Erwähnung. Sehr hohe Dosen von MAD können an der Ratte zu einem Hochdruck führen, wobei ähnliche Läsionen beobachtet werden wie nach Überdosierung von Desoxycorticosteron. Am nebennierenlosen Tier ist diese Blutdrucksteigerung nicht auslösbar (*Salgado* und *Selye*), so daß anzunehmen ist, daß die Nebennieren für die Manifestierung des Hochdruckes unter MAD-Überdosierung notwendig sind (24, 29).

Über die therapeutische Beeinflußbarkeit der durch verschiedene Steroide erzeugten Hochdruckformen liegen weniger eingehende Untersuchungen vor als über deren Auslösung und Pathogenese. Der Desoxycorticosteron-Hochdruck kann durch Vorbehandlung mit bestimmten Antihistaminica unterdrückt werden, wobei es gleichzeitig zu einer Verminderung der morphologischen Veränderungen kommt (13). Von *Stafford* wurde angegeben, daß ein synthetisches Steroid, das 3,21-Diacetoxy-5,7,9-pregnantrien-20-onmaleinsäure-adduct die Entwicklung des Desoxycorticosteron-Hochdruckes verhindert (31). *Friedman* hat in letzter Zeit wiederholt berichtet, daß Gesamtextrakte aus Hypophysenhinterlappen sowie auch Pitressin einen drucksenkenden Effekt bei Desoxycorticosteron-Hypertension besitzen (8). *Skelton* hat eine drucksenkende Wirkung bei Fütterung mit Methylglukose festgestellt, die jedoch nur dann auftritt, wenn gleich viel Kochsalz aufgenommen wird, wie vor Anwendung dieses Zuckerderivates (30). Kürzlich wurde von *Keller* u. Mitarb. gezeigt, daß es gelingt, die Desoxycorticosteron-Hypertension durch bestimmte Dosen von Heparin zu senken (15). *Salgado* (26) hat angegeben, daß durch Thiouracil bzw. Schilddrüsenentfernung der Desoxycorticosteron-Hochdruck in gleicher Weise gesenkt werden kann, wie dies bereits früher für den renalen Hochdruck gezeigt wurde (1, 32). Von den auch zur Hochdruckbehandlung beim Menschen angewandten Substanzen sind vor allem Apresolin und Serpasil untersucht worden, die beide die Desoxycorticosteron-Hypertension zu senken vermögen (*Gaunt* [10], *Gross* [12]).

Über die Beeinflussung der durch Cortison oder Hydrocortison ausgelösten

Hypertension liegen nur vereinzelte Befunde vor. *Friedman* konnte durch Pitressin die Entwicklung der Hydrocortison-Hypertension verhindern (9) und *Gaunt* (10) erzielte mit Serpasil und Apresolin eine Senkung des Cortison-Hochdruckes.

Der MAD-Hochdruck kann durch Thyreoidektomie oder Thiouracil in gleicher Weise unterdrückt werden wie der durch Desoxycorticosteron ausgelöste (*Selye* und *Salgado* [25]).

Eigene Untersuchungen

Die verschiedenen in der Literatur vorliegenden Befunde (21) über die Beeinflussung experimenteller Hypertension wurden teilweise unter voneinander abweichenden Versuchsbedingungen erhoben und gestatten keine sicheren Aussagen über die wirksamste Art der Behandlung der einzelnen Formen von experimentellem Hochdruck. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die durch verschiedene Steroide ausgelösten Formen von Hochdruck auf ihre Ansprechbarkeit gegenüber blutdrucksenkenden Substanzen unter einheitlichen Bedingungen vergleichend zu untersuchen. Da in den bisherigen Untersuchungen über die Beeinflussung der experimentellen Hypertension der Dauer der Blutdrucksteigerung nicht immer in genügender Weise Rechnung getragen wurde, ist in den im folgenden geschilderten Versuchen dieser Frage besondere Beachtung geschenkt worden. Es wurde jeweils zwischen der Beeinflussung eines bereits voll ausgebildeten Hochdruckes und derjenigen eines sich entwickelnden unterschieden oder mit anderen Worten zwischen der kurativen und der prophylaktischen Anwendung der auf ihre blutdrucksenkenden Eigenschaften zu prüfenden Substanzen.

Methodik

Die Untersuchungen wurden an männlichen und weiblichen Albinoratten mit einem Anfangsgewicht von 120–180 g durchgeführt. Die einzelnen Versuchsgruppen zählten mindestens 12 und maximal 25 Tiere, die in Käfigen mit je 2 Tieren untergebracht waren. Die Nahrung bestand aus dem Trockenfutter Lab-Blox «R» mit einem Kochsalzgehalt von 0,5%. Die Trinkflüssigkeit bestand aus Wasser oder 1%iger Kochsalzlösung.

Blutdruckmessung

Die Druckmessung erfolgte teilweise mit der von *Williams, Harrison* und *Grollman* angegebenen und von *Pickering* modifizierten plethysmographischen Methode am Schwanze (34), teilweise photoelektrisch mit dem Photoelectric-Tensometer (Metro-Industries, New York) an der Hinterpfote (16). Da in beiden Fällen das Einschießen des Blutes in die Peripherie nach Absinken des Manschettendruckes das Kriterium für die Bestimmung darstellt, kann nur der systolische Druck mit genügender Genauigkeit gemessen werden. Die Druckmessung erfolgte in leichter Äthernarkose. Vergleichende Messungen an nicht-narkotisierten Tieren zeigten keine wesentliche Beeinträchtigung der systolischen Druckwerte durch die Äthernarkose. Die photoelektrisch ermittelten Werte liegen durchschnittlich 20–30 mm höher als die plethysmographisch bestimmten. Die Messungen wurden wöchentlich einmal, gleichzeitig mit einer Gewichtsbestimmung durchgeführt. Die Blutdruck- und Gewichtskurven stellen jeweils Mittelwerte aller zum Zeitpunkte der Messungen lebenden Tiere dar.

Für die Mittelwerte wurde die mittlere quadratische Abweichung (Standard deviation) nach der folgenden Formel berechnet:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

Desoxycorticosteron-Hochdruck

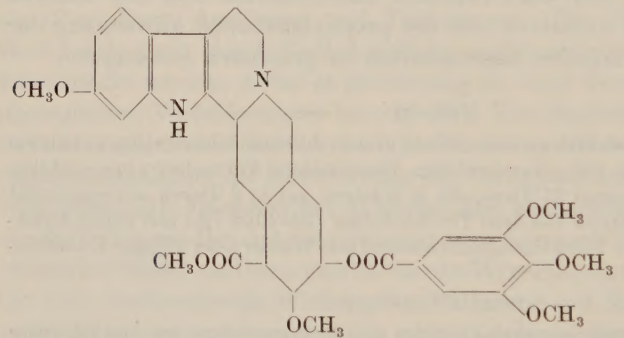
Die Tiere wurden in Äthernarkose links nephrektomiert. Nach einer 7–14tägigen Vorbeobachtungszeit wurden jeden 8.–10. Tag 25–50 mg Desoxycorticosteronacetat (DCA)/kg oder 25–50 mg Desoxycorticosterontrimethylacetat/kg in Form einer Kristallsuspension (Kristallgröße 0,1–0,3 mm, in einzelnen Versuchen Mikrokristalle mit einer Größe von unter 20 μ) subcutan injiziert. Größe und Dauer der Applikation richteten sich nach dem Verhalten des Blutdruckes und dem Allgemeinzustand der Tiere. Einzelne Gruppen wurden nicht-einseitig nephrektomiert, andere zusätzlich noch bilateral adrenalektomiert. Als Flüssigkeit erhielten die Tiere 1%ige Kochsalzlösung ad libitum.

Cortison- und Hydrocortison-Hochdruck

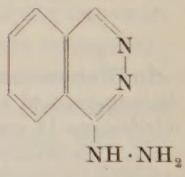
Normaltieren und in Äthernarkose bilateral adrenalektomierten wurde täglich 2 mg Cortisonacetat in Form einer Mikrokristallsuspension (Kristallgröße unter 20 μ) subcutan injiziert. Hydrocortisonacetat wurde zunächst in derselben Form und Menge appliziert. Da die Tiere unter dieser Dosis eine starke Gewichtsabnahme aufwiesen, wurde diese Dosis später nur noch jeden zweiten Tag gegeben. Die Trinkflüssigkeit bestand entweder in Wasser oder 1%iger Kochsalzlösung.

Methylandrostendiol-Hochdruck

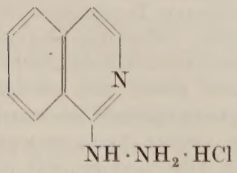
Männliche und weibliche Albinoratten wurden einseitig links nephrektomiert. Zur Abklärung der Bedeutung der Nebennieren für diese Form der Hypertension



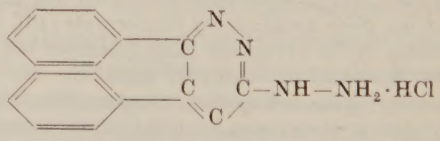
Serpasil (Reserpin)



Apresolin
(1-Hydrazino-phthalazin)



Präp. 7406
(1-Hydrazino-isochinolin-hydrochlorid)



Präp. 14179
(Hydrochlorid des 3-Hydrazino-5,6-diphenyl-pyridazin)

Abb. 1.

wurde die Hälfte der Tiere zusätzlich bilateral adrenalektomiert. Sämtliche Tiere erhielten täglich 10 mg Methylandrostendiol (MAD) subcutan in Form einer Kristallsuspension und 1%ige Kochsalzlösung als Trinkflüssigkeit. Die adrenalektomierten Tiere erhielten zusätzlich täglich 0,1 mg Hydrocortisonacetat subcutan als Erhaltungsdosis.

Behandlung

Serpasil, suspendiert in Gummi arabicum (1%), erhielten die Tiere per os mittels Schlundsonde, und zwar in täglichen Mengen von 0,5–1,0 mg/kg. Apresolin (1-Hydrazinophthalazin), Präparat 7406 (1-Hydrazino-isochinolin-hydrochlorid) und Präparat 14179 (Hydrochlorid des 3-Hydrazino-5,6-diphenyl-pyridazin) wurden in gleicher Weise in Form der 1%igen wässerigen Lösungen 2mal täglich in Dosen von 5,0–10,0 mg/kg per os appliziert (Abb. 1).

Ergebnisse

A. Desoxycorticosteron-Hochdruck

Mit der gewählten Dosierung und Applikationsform tritt innerhalb 2–4 Wochen ein Druckanstieg auf 160 mm Hg auf. Die Geschwindigkeit des Druckanstieges ist zum Teil von der Intensität der Überdosierung abhängig. Zu starke Überdosierung führt zu Verschlechterung des Allgemeinzustandes, besonders zu Gewichtsabfall, meist verbunden mit Blutdruckabnahme. Im allgemeinen steigen die Blutdruckmittelwerte nach subcutaner

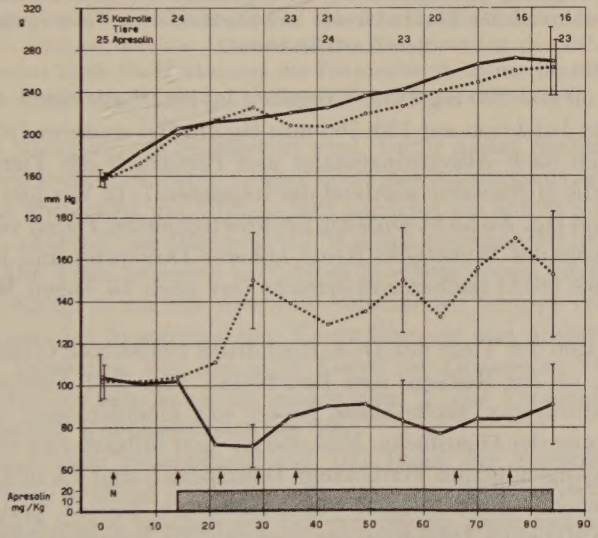


Abb. 2. Wirkung von Apresolin (20 mg/kg per os) auf die Entwicklung des DCA-Hochdruckes an der Ratte. Unterbrochene Linien: Mittelwerte von Blutdruck (unten) und Gewicht (oben) der mit DCA behandelten Gruppe. Ausgezogene Linien: Mittelwerte von Blutdruck und Gewicht der zusätzlich mit Apresolin behandelten Gruppe. N = Nephrektomie links. Pfeile: subcutane Injektion von 25 mg/kg DCA in Form einer Kristallsuspension. Die Zahl der in den Versuchen verwendeten Tiere ist am oberen Rande der Abbildungen angegeben.

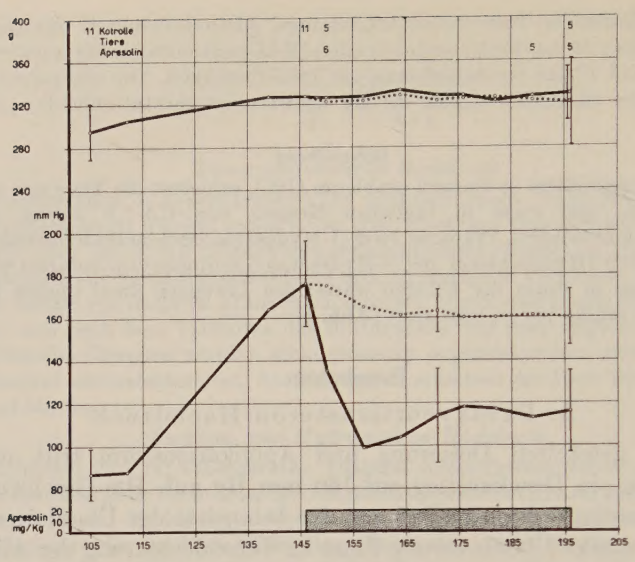


Abb. 3. Wirkung von Apresolin (20 mg/kg per os) auf die nach Absetzen von DCA persistierende Hypertension. Nach Unterbrechung der Apresolinbehandlung (105. Tag) steigt der Blutdruck ohne weitere DCA-Gabe wieder auf hypertone Werte an. Erneute Behandlung mit Apresolin (146. Tag) senkt den Druck wieder (ausgezogene Linie), während der Blutdruck der nicht-behandelten Tiere (unterbrochene Linie) erhöht bleibt.

Applikation von 100–200 mg DCA-Kristallen/kg innerhalb von 2–4 Wochen nach der ersten Injektion auf 150–160 mm Hg an. Bei weiterer DCA-Applikation, die sich nach Allgemeinzustand und Blutdruck der Tiere richtet, bewegen sich die Mittelwerte während der folgenden 7–12 Wochen zwischen 150 und 180 mm Hg. An nicht-einseitig nephrektomierten Tieren verläuft die Mittelwertskurve des Blutdrucks (trotz höherer Dosierung und häufigerer Applikation des DCA) flacher und erreicht erst nach 75 Tagen Werte von 164 mm Hg.

Bei der Sektion der Tiere mit DCA-Hochdruck finden sich Ödeme an den Extremitäten, an der Rücken- und Bauchhaut, zum Teil Ascites und gelegentlich Hydrothorax, große blasse Nieren mit kleinfleckiger, weiß-gelblicher Verfärbung der Oberfläche. Mesenterial- und Milzarterien zeigen teilweise eine Schlängelung und Verdickung. Histologisch sind die in der Literatur beschriebenen Veränderungen, wie Periarteriitis nodosa, perivasculäre Granulome im Myokard, Dilatation der Nierentubuli, Zylinderbildung in den Tubuli, partiell hyalinisierte Glomerula und Arteriolosklerose deutlich ausgeprägt.

1. Hydrazinderivate

Die durch DCA und Kochsalz ausgelöste Hypertension läßt sich verhindern, wenn von Beginn des Versuches an Apresolin in einer täglichen Dosis

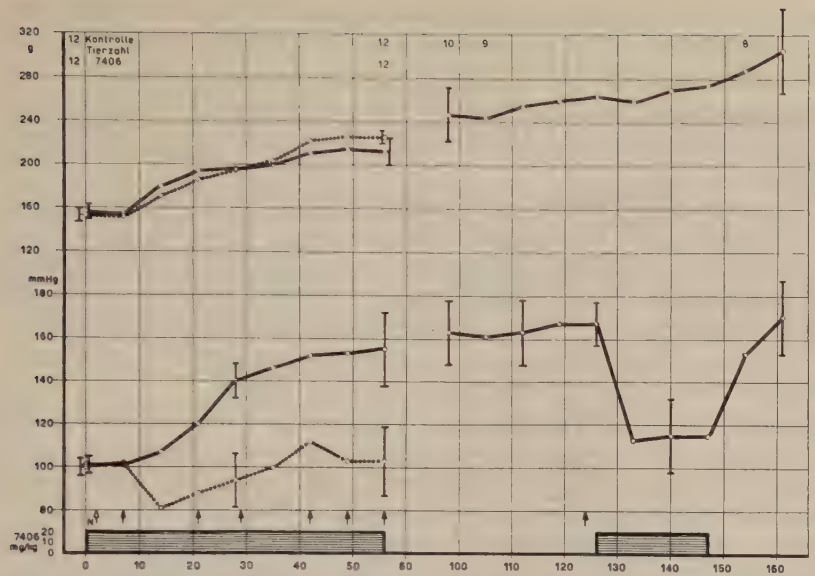


Abb. 4. Links: Wirkung von Präparat 7406 (20 mg/kg per os) auf die Entwicklung des DCA-Hochdruckes an der Ratte. Ausgezogene Linien: Mittelwerte von Blutdruck (unten) und Gewicht (oben) der mit DCA behandelten Gruppe. Unterbrochene Linien: Mittelwerte von Blutdruck und Gewicht der zusätzlich mit Präparat 7406 behandelten Gruppe. Rechts: therapeutische Beeinflussung des DCA-Hochdruckes durch Präparat 7406. Nach Absetzen des Präparates steigt der Blutdruck wieder auf hypertone Werte an. Übrige Bezeichnungen wie in Abb. 2.

von 2mal 10 mg/kg per os gegeben wird. Unter dieser Medikation können die Blutdruckwerte zu Beginn sogar unter das Ausgangsniveau sinken. Der systolische Mittelwert der Gruppe fällt zunächst bis auf 75 mm Hg und bewegt sich während der folgenden 12 Wochen zwischen 80 und 90 mm Hg (Abb. 2). Die Tiere befinden sich dabei in einem guten Allgemeinzustand. Die Gewichtskurve der mit Apresolin behandelten Gruppe verläuft parallel zu derjenigen der hypertonischen Kontrollgruppe und übersteigt sie gegen Ende des Versuches. Von den je 24 Tieren pro Gruppe zu Versuchsbeginn erreichen bei der mit Apresolin behandelten 23 das Versuchsende, bei der hypertonischen Kontrollgruppe nur 16.

Wird nach einer Behandlung von 105 Tagen die Apresolin-Medikation unterbrochen, so steigt der Blutdruck von einem Mittelwert von ca. 90 mm Hg innerhalb von 6 Wochen auf 175 mm Hg an, ohne daß nochmals DCA gegeben wird. Erneute Apresolin-Gabe senkt den Druck wieder auf normotone Werte (Abb. 3). Daraus geht hervor, daß Apresolin in der gewählten Dosierung die Manifestierung des Hochdruckes zwar unterdrückt, jedoch die zugrundeliegende Störung nicht aufhebt.

Präparat 7406 (1-Hydrazino-isochinolin-hydrochlorid) bewirkt in prophylaktischen täglichen Dosen von 2mal 10 mg/kg per os eine ähnliche Hem-

mung des DCA-Hochdruckes wie Apresolin. Auch hier sinkt der Mittelwert des Blutdruckes zunächst auf 80 mm Hg und bewegt sich während der folgenden 6 Wochen zwischen 90 und 115 mm Hg. Der Allgemeinzustand der Tiere ist gut, das Durchschnittsgewicht der mit Präparat 7406 behandelten Gruppe übersteigt gegen Versuchsende die hypertone Kontrollgruppe (Abb. 4).

Abb. 4 zeigt die Beeinflussung des voll entwickelten DCA-Hochdruckes durch Präparat 7406. In täglichen Dosen von 2mal 10 mg/kg per os senkt das Präparat den Blutdruck innerhalb einer Woche von einem systolischen Mittelwert von ca. 170 mm Hg auf normotone Werte. Wird nach vierzehntägiger Behandlung das Präparat abgesetzt, so steigt ebenso wie bei Apresolin-Vorbehandlung der Blutdruck ohne weitere DCA-Zufuhr innerhalb von 3 Wochen wieder auf ca. 170 mm Hg an.

Präparat 14179 (Hydrochlorid des 3-Hydrazino-5,6-diphenylpyridazin) zeigt bei gleicher Dosierung (2mal 10 mg/kg per os) eine ähnliche, wenn auch weniger stark hemmende Wirkung auf die Entwicklung des DCA-Hochdruckes als Apresolin und Präparat 7406 (Abb. 5).

Sowohl makroskopisch wie mikroskopisch sind die pathologischen Veränderungen bei den mit Hydrazinderivaten behandelten Gruppen im allgemeinen weniger ausgeprägt als bei den hypertonen Kontrollgruppen, wobei die Abschwächung der durch DCA ausgelösten morphologischen Ver-

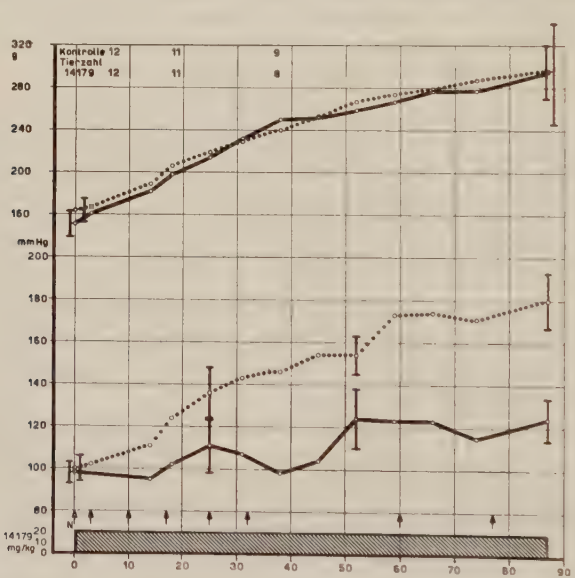


Abb. 5. Beeinflussung der Entwicklung des DCA-Hochdruckes durch Präparat 14179 (20 mg/kg per os). Unterbrochene Linien: Mittelwerte von Blutdruck (unten) und Gewicht (oben) der mit DCA behandelten Gruppe. Ausgezogene Linien: Mittelwerte von Blutdruck und Gewicht der zusätzlich mit Präparat 14179 behandelten Gruppe.

änderungen bei den mit Apresolin behandelten Tieren am deutlichsten nachweisbar ist.

2. Serpasil

Während die prophylaktische Applikation der Hydrazinderivate in den angewendeten Dosen den DCA-Hochdruck vollständig unterdrückt, vermag Serpasil in täglichen Dosen von 1,0 bzw. 0,5 mg/kg per os die Entwicklung des DCA-Hochdruckes nur zu verzögern. Dieser hemmende Effekt ist besonders innerhalb der ersten 4 Wochen ausgesprochen, während von der 5. Woche an die Blutdruckmittelwerte zunehmen und von der 6. Woche an nur noch wenig unterhalb der der Kontrollgruppe liegen (Abb. 6a). Dieses

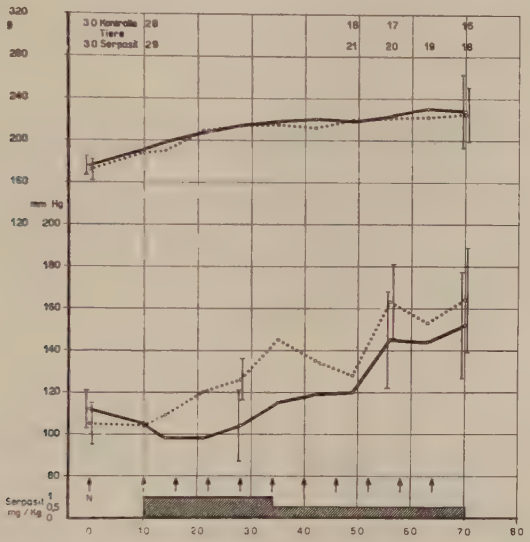


Abb. 6a. Wirkung von Serpasil (0,5–1,0 mg/kg per os) auf die Entwicklung des DCA-Hochdruckes an unilateral nephrektomierten Tieren. N = Nephrektomie. Pfeile: subcutane Injektion von 25 mg/kg DCA als Kristallsuspension. Unterbrochene Linien: Mittelwerte von Blutdruck (unten) und Gewicht (oben) der mit DCA behandelten Gruppe. Ausgezogene Linien: Mittelwerte von Blutdruck und Gewicht der gleichzeitig mit Serpasil behandelten Gruppe. Der Hochdruck wird nur verzögert, nicht unterdrückt wie bei Behandlung mit Hydrazinderivaten.

Versuchsergebnis deckt sich mit Befunden von *Gaunt* (10), der Serpasil in Dosen von 0,1 mg/kg täglich subcutan applizierte. In einem Parallelversuch, in dem die Tiere nicht-einseitig nephrektomiert waren, gelang es mit gleichen Serpasil-Dosen, den Blutdruck während 2 Monaten auf normotone Werte einzustellen (Abb. 6b). Die einseitige Nephrektomie schafft somit Bedingungen, die die Hochdruckentwicklung durch DCA-Überdosierung begünstigen und somit auch die Manifestierung eines therapeutischen Effektes erschweren.

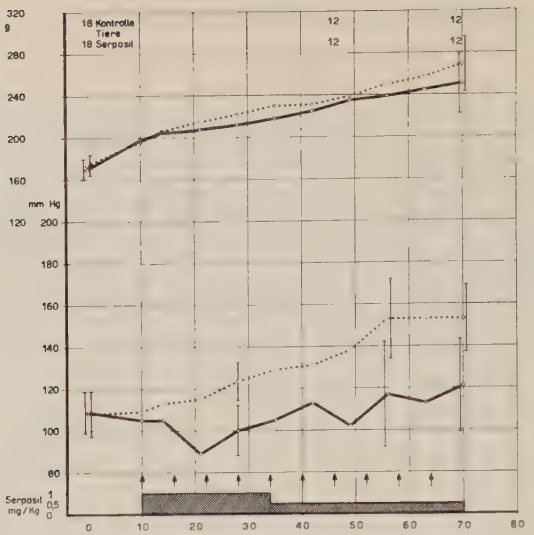


Abb. 6b. Wirkung von Serpasil (0,5–1,0 mg/kg per os) auf die Entwicklung des DCA-Hochdruckes am intakten Tier. Der hemmende Effekt von Serpasil auf die Hochdruckentwicklung ist deutlicher als bei unilateral nephrektomierten Ratten. Bezeichnungen wie in Abb. 6a.

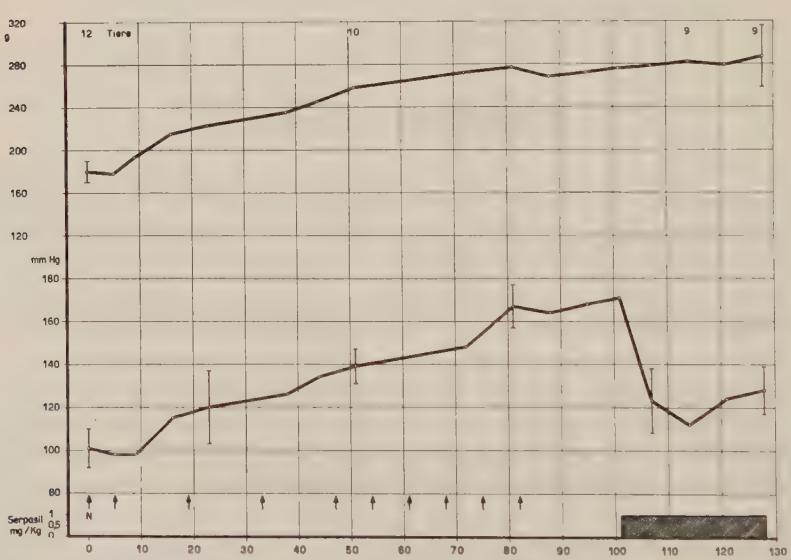


Abb. 7. Therapeutische Beeinflussung des voll ausgebildeten DCA-Hochdruckes durch Serpasil (1 mg/kg per os).

Abb. 7 zeigt die therapeutische Beeinflußbarkeit eines voll entwickelten DCA-Hochdruckes durch Serpasil. Der innerhalb von 13 Wochen entwickelte Hochdruck mit einem systolischen Durchschnittswert von 170 mm Hg wird durch Serpasil in täglichen Dosen von 1,0 mg/kg per os innerhalb einer Woche auf fast normotone Werte gesenkt. Der Allgemeinzustand bei dieser relativ kurzfristigen Serpasil-Behandlung ist gut. Die Flüssigkeits- und damit auch die Kochsalzaufnahme nimmt unter dieser Serpasil-Medikation nicht ab.

Es ist auffallend, daß die kurative Anwendung von Serpasil einen deutlicheren Einfluß auf den DCA-Hochdruck hat als die prophylaktische, das heißt, daß es leichter gelingt, den bereits ausgebildeten DCA-Hochdruck zu senken, als den sich entwickelnden während längerer Zeit zu unterdrücken.

Histologisch läßt sich bei der gewählten Dosierung von Serpasil kein deutlicher Unterschied gegenüber den Organveränderungen unter DCA nachweisen.

3. Apresolin und Serpasil

In einem weiteren Versuche wurde die prophylaktische Beeinflussung des DCA-Hochdruckes durch die Kombination von Apresolin und Serpasil untersucht. Unter einer täglichen Dosis von 10 mg Apresolin/kg und 0,5 mg Serpasil/kg per os sinkt der systolische Mittelwert innerhalb einer Woche auf

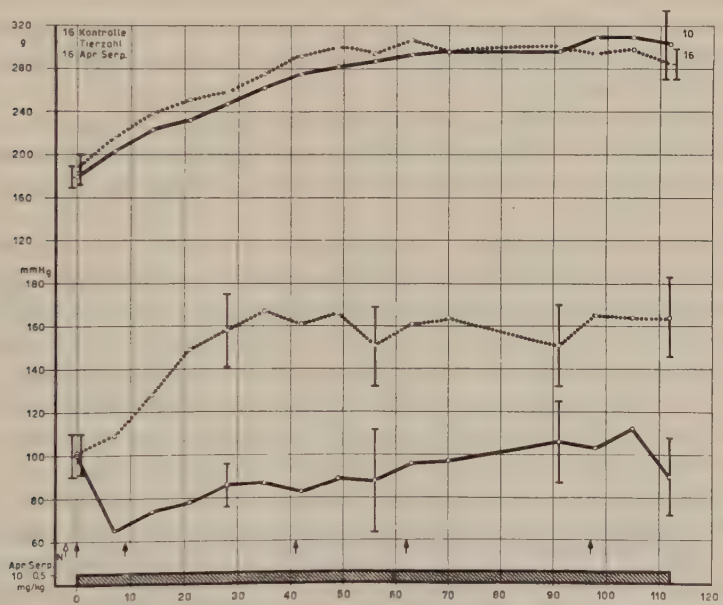


Abb. 8. Wirkung der kombinierten Gabe von Apresolin (10 mg/kg) und Serpasil (0,5 mg/kg per os) auf die Entwicklung des DCA-Hochdruckes. Unterbrochene Linien: Mittelwerte von Blutdruck (unten) und Gewicht (oben) der mit DCA behandelten Gruppe. Ausgezogene Linien: Mittelwerte von Blutdruck und Gewicht der zusätzlich mit Apresolin und Serpasil behandelten Gruppe. Bezeichnungen wie in den vorherigen Abbildungen.

65 mm Hg und bewegt sich während einer ca. 12wöchigen Versuchsdauer zwischen 80 und 100 mm Hg (Abb. 8).

Durch die gleichzeitige Behandlung mit Apresolin und Serpasil sind die durch DCA und Kochsalz hervorgerufenen Organläsionen zwar nicht vollständig unterdrückt, jedoch deutlich abgeschwächt. Dabei scheint sich dieser Effekt der Behandlung nicht in allen Organen in gleicher Weise zu manifestieren, da z. B. die Veränderungen der Mesenterialgefäße und die Nierenschädigungen vollständig fehlen können, während im Myokard zwar leichte, aber doch noch typische Läsionen in Form von perivasculären Granulomen nachweisbar sind. Das untersuchte Material genügt allerdings nicht, um endgültige Aussagen über diese Verteilung der histologisch faßbaren Veränderungen auf die einzelnen Organe zu machen.

B. Cortison- und Hydrocortison-Hochdruck

Mit einer Dosis von 2 mg Cortison täglich läßt sich mit Kochsalzzulage bei Normaltieren eine Hypertension erzeugen, wobei nach 9 Wochen Blutdruckmittelwerte von 160 mm Hg erreicht werden. In den Versuchen ohne Kochsalzzulage zeigt sich zunächst bei der gleichen Dosierung des Cortisons ein steilerer Anstieg der Druckkurve, erreicht der Blutdruckmittelwert doch schon in der zweiten Woche den Wert von 140 mm Hg, während bei Kochsalzzulage dies erst nach 4–5 Wochen der Fall ist. Bei weiterer Cortison-Applikation ließ sich der Blutdruck bei kochsalzarmer Nahrung jedoch nicht mehr weiter steigern.

Die Hochdruckentwicklung unter Hydrocortison zeigt ganz analoge Verhältnisse. Nur ist der katabolische Effekt dieses Nebennierenrindensteroides ausgesprochener als derjenige von Cortison und die Gewichtsabnahme entsprechend stärker. Auch die Resistenz gegenüber Infektionen war bei den mit Hydrocortison behandelten Tieren geringer als diejenige der mit Cortison behandelten, da Infektionen an den Einstichstellen und Befall mit Milben häufiger zu beobachten waren. In einer Versuchsgruppe, die zusätzlich bilateral adrenalektomiert wurde und 1%ige Kochsalzlösung als Trinkflüssigkeit erhielt, stieg die Mittelwertkurve des Blutdruckes rascher und steiler an als in den Gruppen ohne Adrenalektomie. Der Blutdruck erreichte schon in der 5. Woche Mittelwerte, wie sie sonst in Parallelversuchen ohne Adrenalektomie erst in der 9.–10. Woche sich einstellen (Abb. 12).

Die histologische Untersuchung der Organe von Tieren mit Cortison- und Hydrocortison-Hypertension ergab, abgesehen von der Thymusatrophie und kleinen Zylinderbildungen in den Nierentubuli, im Gegensatz zu den typischen Veränderungen beim DCA-Hochdruck keine pathologischen Befunde in Herz, Gefäßsystem und Nieren.

1. Apresolin

Die Entwicklung der durch Cortison und 1%ige Kochsalzlösung erzeugten Hypertension läßt sich durch prophylaktische Applikation von Apresolin

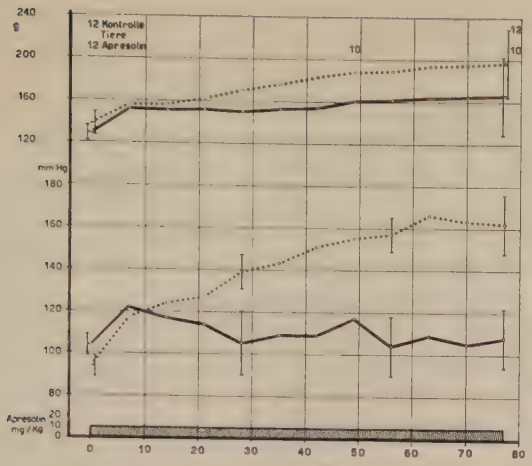


Abb. 9a. Wirkung von Apresolin (10 mg/kg per os) auf die durch Überdosierung von Cortison ausgelöste Hypertension. Unterbrochene Linien: Mittelwerte von Blutdruck (unten) und Gewicht (oben) der mit Cortison behandelten Gruppe. Ausgezogene Linien: Mittelwerte von Blutdruck und Gewicht der zusätzlich mit Apresolin behandelten Gruppe.

in täglichen Dosen von 10 mg/kg per os unterdrücken. Während der ganzen 10wöchigen Versuchsdauer stiegen die systolischen Mittelwerte nicht über die Norm an und lagen zwischen 100 und 118 mm Hg. Analoge Verhältnisse finden sich beim Hydrocortison-Hochdruck, der durch gleiche Apresolin-Dosen in ähnlicher Weise verhindert wird (Abb. 9a und 10). Die Wirkung bei ausgebildetem Hochdruck wurde nicht geprüft.

2. Serpasil

Serpasil in täglichen Dosen von 0,5 mg/kg per os verhindert sowohl die Ausbildung der Cortison- wie der Hydrocortison-Hypertension. Während der ganzen Versuchsdauer liegen die systolischen Mittelwerte zwischen 100 und 120 mm Hg (Abb. 9b).

In Abb. 11 ist der therapeutische Effekt von Serpasil auf den voll entwickelten Cortison-Hochdruck dargestellt. Eine täglich Dosis von 1 mg/kg Serpasil per os senkt den Hochdruck innerhalb einer Woche auf normotone Werte. Obwohl nach 3wöchiger Unterbrechung die Cortison-Zufuhr wieder einsetzte, bleibt der Blutdruck auch weiterhin gesenkt und sein Mittelwert stellt sich nach 6wöchiger Behandlung auf 95 mm Hg ein. (Die 3wöchige Unterbrechung der Cortison-Zufuhr kommt im Ansteigen des Gewichtsverlaufes zum Ausdruck.)

Tägliche Dosen von 1 mg Serpasil/kg per os senken den Hydrocortisonhochdruck am adrenalektomierten Tier, ohne daß während einer 3wöchigen Behandlungsdauer normotone Werte erreicht werden. Nach Sistieren der Therapie steigt der Blutdruck langsam wieder an (Abb. 12).

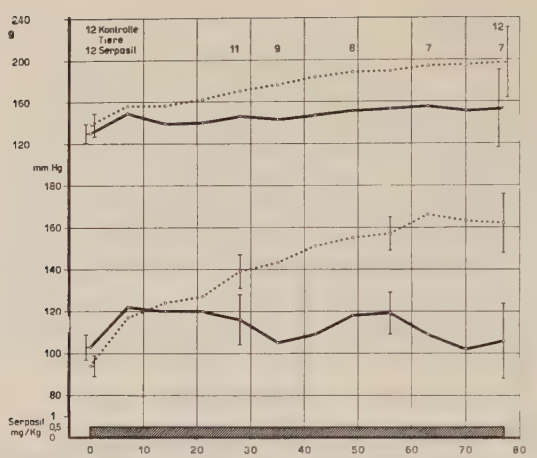


Abb. 9b. Wirkung von Serpasil (0,5 mg/kg per os) auf die durch Überdosierung von Cortison ausgelöste Hypertension. Unterbrochene Linien: Mittelwerte von Blutdruck (unten) und Gewicht (oben) der mit Cortison behandelten Gruppe. Ausgezogene Linien: Mittelwerte von Blutdruck und Gewicht der zusätzlich mit Serpasil behandelten Gruppe.

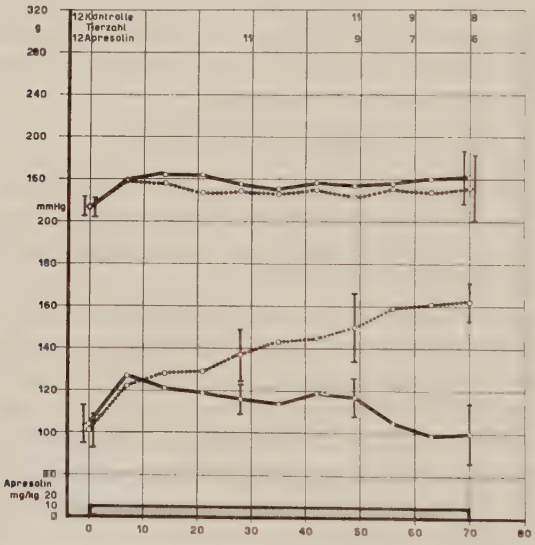


Abb. 10. Wirkung von Apresolin (10 mg/kg per os) auf die durch Überdosierung von Hydrocortison ausgelöste Hypertension. Unterbrochene Linien: Mittelwerte von Blutdruck (unten) und Gewicht (oben) der mit Hydrocortison behandelten Gruppe. Ausgezogene Linien: Mittelwerte von Blutdruck und Gewicht der zusätzlich mit Apresolin behandelten Gruppe.

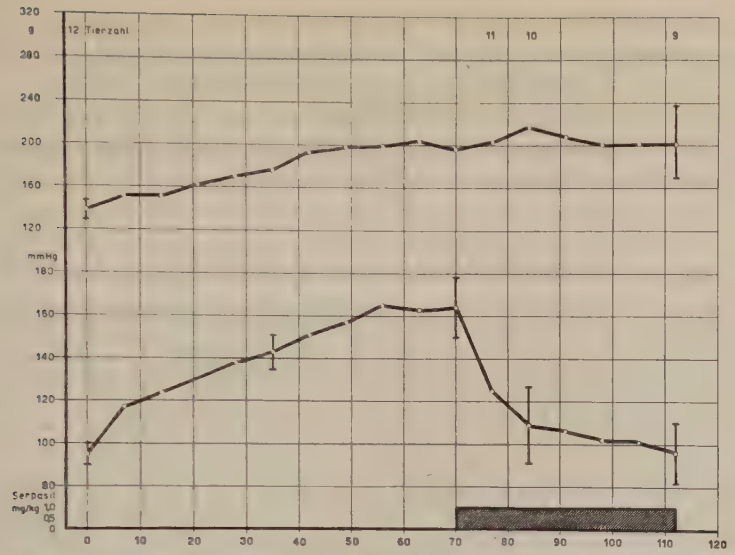


Abb. 11. Therapeutische Beeinflussung des voll ausgebildeten Cortison-Hochdruckes durch Serpasil (1 mg/kg per os).

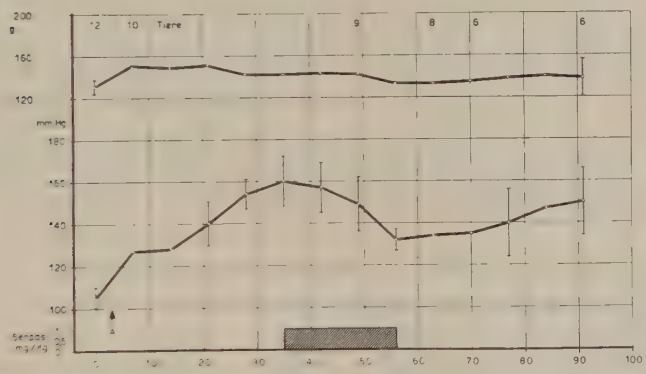


Abb. 12. Wirkung von Serpasil (1 mg kg per os) auf die am adrenalektomierten Tier durch Hydrocortison ausgelöste Hypertension. Nach Absetzen des Serpasil steigt die Druckkurve langsam wieder an. A = Adrenalektomie.

Weder Apresolin noch Serpasil vermochten dem starken katabolischen Effekt der beiden 11-Oxysteroide entgegenzuwirken. Auch die erhöhte Anfälligkeit der Cortison- und Hydrocortison-Tiere gegenüber Infektionen wurde durch die beiden hypotensiv wirkenden Stoffe nicht beeinflußt. Gewichtsabnahme und Sterblichkeit waren sogar in den mit Apresolin und Serpasil behandelten Versuchsgruppen größer. Dies steht im Gegensatz zu den Beobachtungen beim DCA-Hochdruck, da die Tiere hier unter prophylaktischer

Behandlung sowohl mit Apresolin als auch mit Serpasil in der gewählten Dosierung im allgemeinen bessere Gewichtszunahme und geringere Sterblichkeit als in den unbehandelten Kontrollgruppen zeigten.

Entsprechend den geringen histologischen Veränderungen ließen sich auch keine Unterschiede zwischen unbehandelten und mit Apresolin oder Serpasil behandelten Tieren nachweisen.

C. Methylandrostendiol-Versuche

Hohe Dosen von MAD führen bei gleichzeitiger Zufuhr von Kochsalz bei weiblichen Ratten innerhalb von 6–7 Wochen zu einem Blutdruckanstieg von einem Ausgangswert von 95 mm Hg auf ca. 150 mm Hg. Die Kurve der Blutdruckmittelwerte entspricht, abgesehen von einem etwas flacher verlaufenden Anfangsteil, während der ersten 3 Wochen annähernd derjenigen der DCA-Hypertension. Der Allgemeinzustand der Tiere ist wesentlich schlechter als unter DCA-Überdosierung, die Gewichtszunahme ist verzögert, Nekrosen und Infektionen an den Injektionsstellen sind häufig. Auffallenderweise gelang es in mehreren Versuchen unter gleichen Bedingungen nicht, an männlichen Ratten eine ähnliche Blutdrucksteigerung zu erzielen. Ob den Keimdrüsen ein Einfluß auf die durch MAD ausgelöste Hypertension zukommt, kann auf Grund unserer Versuche nicht angegeben werden. Es ließ sich der von *Selye* und *Salgado* mitgeteilte Befund bestätigen, daß nach Nebennierenentfernung MAD nicht mehr zu einem Blutdruckanstieg führt, wenn die Tiere mit 0,1 mg/kg Hydrocortison täglich behandelt werden (24) (Abb. 13).

Selye hat aus diesem Verhalten geschlossen, daß unter MAD in den Nebennieren ein blutdrucksteigernder Faktor entsteht, und vermutet, daß PAS-

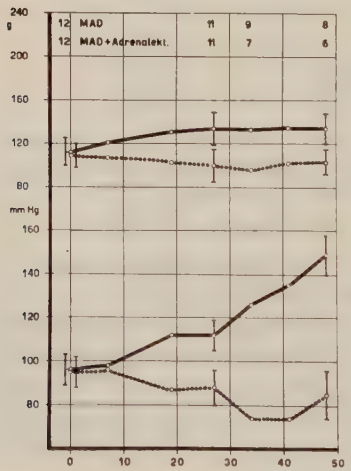


Abb. 13. Wirkung von MAD an der einseitig nephrektomierten weiblichen Ratte (10 mg subcutan täglich). Ausgezogene Linien: Mittelwerte von Blutdruck (unten) und Gewicht (oben) der mit MAD behandelten Gruppe. Unterbrochene Linien: Mittelwerte von Blutdruck und Gewicht der mit MAD behandelten, gleichzeitig adrenalektomierten Gruppe (0,1 mg Hydrocortison subcutan täglich als Erhaltungsdosis).

positive Granula, die sich unter dieser Behandlung in der Nebennierenrinde finden, ein morphologisch nachweisbares Äquivalent dafür sind.

In unseren Untersuchungen konnten wir ebenfalls diese von *Selye* beschriebenen, PAS-positiven tropfigen Entartungen des Cytoplasmas in den Zellen der Zona glomerulosa und fasciculata nachweisen. Inwieweit diese spezifisch für Überdosierung mit MAD sind, ist allerdings zweifelhaft, da sie sich auch unter anderen Versuchsbedingungen nachweisen lassen (20, 24, 29). Die übrigen histologischen Veränderungen gleichen weitgehend den nach DCA-Überdosierung auftretenden und bestehen in Gefäßschädigungen, perivasculären Granulomen im Myokard und Nierenschädigungen. Bei den adrenalektomierten Tieren, die keinen Blutdruckanstieg aufweisen, waren auch histologisch keine pathologischen Veränderungen nachweisbar.

Besprechung und Diskussion der Versuchsergebnisse

Die vorliegenden Versuche bestätigen zunächst, daß durch Überdosierung verschiedener Steroide, wie DCA, Cortison, Hydrocortison und durch eine vowiegend androgen wirksame Substanz, das Methylandrostendiol, an der Ratte eine Hypertension erzeugt werden kann.

Die durch die einzelnen Steroide ausgelöste Blutdrucksteigerung ist jedoch in bezug auf ihre Pathogenese nicht einheitlich, da gleiche oder zusätzliche Faktoren die Entwicklung des Hochdruckes bei den einzelnen Formen in unterschiedlicher Weise modifizieren können. So ist eine gleichzeitige Überdosierung von Kochsalz unbedingt erforderlich, damit sich die DCA- und MAD-Hypertension manifestieren können, während sich die Blutdrucksteigerung durch Überdosierung der 11-Oxysteroide auch ohne zusätzliche Kochsalzgaben entwickelt. Es ist weiterhin zu erwähnen, daß von den verschiedenen Steroiden DCA mit großer Regelmäßigkeit zu Drucksteigerung führt und daß die Maximaldrucke im allgemeinen höher liegen als bei Anwendung der übrigen Wirkstoffe. Die Form, in der DCA zur Anwendung gelangt, spielt eine gewisse Rolle für die Entwicklung des Hochdruckes. Maßgebend dafür ist offenbar die pro Zeiteinheit resorbierte DCA-Menge. Ist diese nicht groß genug, so kommt es entweder zu keiner oder nur geringgradiger Drucksteigerung, während es bei zu starker Überdosierung nach anfänglichem Druckanstieg zu einem Wiederabfall des Blutdruckes infolge Verschlechterung des Allgemeinzustandes kommen kann. Im Gegensatz zu den meisten Untersuchern, die sich mit dem DCA-Hochdruck befaßten, verwendeten wir an Stelle von Implantationstabletten Mikrokristallsuspensionen von DCA oder Desoxycorticosteron-trimethyl-acetat. Diese bieten insofern gewisse Vorteile, als sich während des Versuches die resorbierte Menge durch Verwendung verschiedener Kristallgrößen verändern läßt, während die Notwendigkeit der häufigeren Injektionen eher einen Nachteil gegenüber der einmaligen Implantation darstellt. Ein prinzipieller Unterschied zwischen den verschiedenee Applikationsformen war nicht festzustellen.

Die an sich bekannte Beobachtung, daß Überdosierung von DCA oder MAD allein nicht zu Hochdruck führt, konnten wir ebenfalls bestätigen. Es ist wichtig, auf diesen Befund hinzuweisen, da er bis zu einem gewissen Grade dagegen spricht, daß Überproduktion eines natriumretinierend wirkenden Steroids wie DCA allein genügt, um einen Hochdruck hervorzurufen, sondern daß dieser nur dann zur Entwicklung gelangen kann, wenn gleichzeitig entsprechend große Mengen von Natrium zugeführt werden.

Bei Überdosierung mit Cortison und Hydrocortison entwickelt sich ein Hochdruck unabhängig davon, ob gleichzeitig vermehrt Kochsalz gegeben wird. Die Befunde von *Knowlton*, daß zumindest am nebennierenlosen Tier nur bei kochsalzarmer Nahrung ein Hochdruck hervorgerufen werden kann (17), konnten wir nicht bestätigen. Auch *Ledingham* fand bei erhöhter Kochsalzgabe eine Drucksteigerung nach Cortison-Überdosierung (18). Die Blutdrucksteigerung, die unter Cortison- und Hydrocortison-Überdosierung erreicht wird, ist allerdings weniger hoch als unter DCA, und Werte über 150 mm Hg sind nur selten zu beobachten. Dazu mag das meist sehr schlechte Allgemeinbefinden dieser Tiere beitragen, die nicht nur an Gewicht abnehmen, sondern auch vermehrte Neigung zu Infektionen und Parasitenbefall aufweisen.

Von begünstigenden Faktoren für die Ausbildung des Hochdruckes an der Ratte sind in erster Linie die unilaterale Nephrektomie und die Adrenalektomie zu erwähnen. Einseitige Nierenentfernung begünstigt das Auftreten des Hochdruckes nach DCA- und MAD-Überdosierung, während der Cortison- und Hydrocortison-Hochdruck dadurch nicht eindeutig beeinflußt werden. Die einseitige Nierenentfernung ist somit offenbar für diejenigen Hochdruckformen von größerer Bedeutung, die zu ihrer Manifestierung gleichzeitig Kochsalz benötigen.

Die begünstigende Wirkung der Adrenalektomie auf die Hochdruckentwicklung bei DCA-Überdosierung ist von *Selye* festgestellt worden. In eigenen Versuchen konnte am unilateral nephrektomierten Tier kein eindeutiger Unterschied der Entwicklung und Intensität des Hochdruckes in Abhängigkeit von der Anwesenheit der Nebennieren beobachtet werden. Es ist hier allerdings die bekannte Tatsache der erhöhten Empfindlichkeit von Patienten mit Morbus Addison gegenüber DCA und gleichzeitigen Gaben von Kochsalz zu erwähnen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß die Nebennieren bei Zufuhr von Kochsalz und dem die Natriumretention begünstigenden DCA in vermehrtem Maße Stoffe produzieren, die der Überladung des Organismus mit Natrium entgegenwirken und dessen Ausscheidung fördern. Die Entwicklung eines DCA-Hochdruckes an der Ratte dürfte jedoch durch die einseitige Nephrektomie stärker gefördert werden als durch Adrenalektomie.

Die durch die 11-Oxysteroide ausgelöste Hypertension scheint sich am adrenalektomierten Tier besser zu entwickeln, doch genügen die bisherigen Versuche nicht, um hierüber endgültige Aussagen zu gestatten.

Von erheblichem Interesse ist, daß die Entwicklung eines durch MAD-Überdosierung ausgelösten Hochdruckes an die Anwesenheit der Nebennieren gebunden ist, obwohl Verlauf und pathologische Veränderungen große Ähnlichkeit mit dem DCA-Hochdruck aufweisen. Die von *Selye* ausgesprochene Vermutung, daß MAD nicht selbst hochdruckauslösend wirkt, sondern die Produktion eines drucksteigernden Stoffes in der Nebennierenrinde bedingt, stellt zweifellos eine interessante Arbeitshypothese dar, ist aber bisher nicht bewiesen. Es wäre auch an die Möglichkeit zu denken, daß MAD eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber normalerweise produzierten Rindenhormonen auslöst oder daß Nebennierenrindenwirkstoffe erforderlich sind, um MAD außerhalb der Nebennieren (Leber?) in eine stärker natriumretinierend wirkende Verbindung umzuwandeln.

Geringe Dosen von Hydrocortison stellen am nebennierenlosen Tier die drucksteigernde Wirkung von MAD nicht wieder her. Entsprechende Versuche mit kleinen, nicht drucksteigernd wirkenden Dosen von DCA oder Aldosteron sind in Aussicht genommen, um die zusätzliche Bedeutung der Nebennieren für die MAD-Hypertension abzuklären. Die eigene Beobachtung, daß MAD an männlichen Tieren nicht in der Lage ist, einen Hochdruck auszulösen, verdient weitere Bearbeitung und soll noch an kastrierten männlichen und weiblichen Tieren nachgeprüft werden.

Auch hinsichtlich der pathologisch-anatomischen Veränderungen unterscheiden sich die einzelnen Hochdruckformen voneinander. Man kann differenzieren zwischen den beiden an Kochsalzüberdosierung gebundenen Auslösungsmechanismen, DCA und MAD, und den 11-Oxysteroiden, für die Kochsalzzulage nicht obligatorisch ist. Die Veränderungen unter DCA und MAD weisen eine weitgehende Ähnlichkeit auf und unterscheiden sich in erster Linie in quantitativer Hinsicht, da DCA im allgemeinen zu intensiveren und ausgedehnteren Läsionen führt. Perivasculäre Infiltrate, besonders in Myokard, Pancreas und Nieren, sowie entzündliche Veränderungen in der Wand der großen Arterien charakterisieren das histologische Bild. Die von *Selye* nach MAD gefundenen PAS-positiven Schollen im Cytoplasma der Zellen der Nebennierenrinde dürften nicht spezifisch für MAD sein, da sie auch unter anderen Versuchsbedingungen nachweisbar sind (20, 24, 29). Überraschend geringfügig sind die morphologischen Veränderungen nach Cortison- und Hydrocortison-Überdosierung. Lediglich in den Nieren sind geringgradige Schädigungen zu erkennen, die allein kaum für eine Erklärung des Blutdruckanstieges genügen. Auch in unseren Versuchen waren nur unbedeutende Veränderungen nach Cortison- und Hydrocortison-Überdosierung zu beobachten, die auch nach Entfernung der Nebennieren nicht deutlicher waren. Es ist denkbar, daß beim Fehlen ausgesprochener anatomischer Veränderungen Cortison und Hydrocortison den Funktionszustand der Gefäßwand gegenüber normalerweise vorhandenen pressorischen Substanzen (z. B. endogene Catecholamine, Hypertensin usw.) verändern (22, 33). Ob die von *Haynes* u. Mitarb. erhobenen Befunde einer durch die 11-Oxy-

steroide bedingten Vermehrung des Hypertensinogens (Reninsubstrat) im Plasma pathogenetisch für den Cortison-Hochdruck von Bedeutung sind, bedarf weiterer Abklärung (14).

Die durch Überdosierung von DCA wie auch durch Cortison und Hydrocortison ausgelösten Blutdrucksteigerungen lassen sich durch die verwendeten blutdrucksenkenden Stoffe in ähnlicher Weise beeinflussen. Bei prophylaktischer Applikation, d. h. bei gleichzeitiger Gabe des drucksenkenden mit dem Hochdruck erzeugenden Agens, läßt sich in allen Fällen sowohl mit den Hydrazinderivaten (Apresolin, Präparat 7406, Präparat 14179) als auch mit Serpasil der Hochdruck entweder ganz verhindern oder zumindest in seiner Entwicklung verzögern. Die Hydrazinderivate zeigen dabei eine deutlichere Wirkung als Serpasil, das in der verwendeten Dosis nur eine Verzögerung im Druckanstieg bewirkte, dagegen nicht in der Lage war, den Druck auf normaler Höhe zu halten.

Gaunt (10) beobachtete, daß die Tiere unter Serpasil-Behandlung weniger Kochsalzlösung trinken, und es ist zur Diskussion gestellt worden, ob eventuell die verminderte Kochsalzaufnahme eine ursächliche Bedeutung für die Verminderung des Blutdruckanstieges besitzt. Wir konnten in unseren Versuchen keine sichere Abnahme der täglichen Trinkmenge feststellen, zumindest nicht innerhalb der ersten 8 Wochen der Serpasil-Behandlung, während derer die Blutdruckwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe am deutlichsten vermindert waren. Außerdem war auch in denjenigen Versuchen, bei denen sich unter Serpasil eine Drucksenkung bei bereits entwickeltem Hochdruck erzielen ließ, keine Verminderung der Kochsalzaufnahme festzustellen. Es dürfte somit kaum anzunehmen sein, daß für die drucksenkende Wirkung von Serpasil bei der DCA-Hypertension die verminderte Kochsalzaufnahme von entscheidender Bedeutung ist. Für die Hydrazinderivate spielt dieser Mechanismus sicher keine Rolle, da die Trinkmenge unter Einwirkung dieser Substanzen nicht modifiziert wird.

Die durch DCA ausgelösten morphologischen Veränderungen lassen sich weder durch Serpasil noch durch die Hydrazinderivate vollständig verhindern, auch nicht, wenn der Blutdruck innerhalb der Beobachtungsperiode nicht ansteigt. Am deutlichsten sind die Gefäßveränderungen und die periarteriellen Infiltrate bei prophylaktischer Gabe von Apresolin vermindert. Einen geringen Einfluß hatte in den verwendeten Dosen Serpasil. Von Interesse ist, daß beim vollentwickelten DCA-Hochdruck der Blutdruck sowohl durch Serpasil als auch durch die Hydrazinderivate gesenkt werden kann, ohne daß gleichzeitig die pathologischen Veränderungen beeinflußt werden. Es zeigt dies, daß auch bei fortgeschrittenen morphologischen Veränderungen noch eine Drucksenkung möglich ist, daß also noch ein «funktioneller Zustand» des Kreislaufes vorhanden ist, der ein Ansprechen auf hypotonisch wirkende Pharmaka ermöglicht.

Nach Unterbrechen der Therapie steigt der Blutdruck bei allen Hochdruckformen innerhalb kurzer Zeit wieder auf hypertone Werte an. Diese

Befunde und die Tatsache, daß pathogenetisch verschiedene Formen von experimenteller Hypertension durch die verwendeten hypotensiven Stoffe in gleicher Weise beeinflußt werden, zeigen, daß durch Hydrazinderivate und durch Serpasil bevorzugt, wenn auch nicht ausschließlich, die klinische Manifestierung des Hochdruckes verhindert wird. Hydrazinderivate und Serpasil verändern im wesentlichen die Reaktionslage des Kreislaufsystems als Erfolgsorgan der Blutdruckregulation so, daß die durch DCA, Cortison oder Hydrocortison bedingten Hochdruckmechanismen, ohne selbst vollständig ausgeschaltet zu werden, sich nicht mehr auswirken können.

Aus der prophylaktischen und vor allem therapeutischen Beeinflußbarkeit der verschiedenen experimentellen endokrinen Hochdruckformen durch blutdrucksenkende Stoffe Rückschlüsse auf ein bestimmtes Verhalten derselben bei der menschlichen Hypertension zu ziehen, ist nicht möglich, solange die Pathogenese der experimentell ausgelösten endokrinen Hochdruckformen und die Frage ihrer Analogie zu bestimmten Formen der Hypertension des Menschen ungeklärt sind.

Zusammenfassung

1. Durch Überdosierung von Desoxycorticosteron (DCA), Cortison, Hydrocortison und Methylandrostendiol (MAD) wurde an der Ratte eine experimentelle Hypertension erzeugt.

2. Für die Manifestierung des DCA- und des MAD-Hochdruckes ist gleichzeitige Überdosierung von Kochsalz erforderlich, während dies für die durch die 11-Oxysteroide ausgelöste Hypertension nicht notwendig ist.

3. Unilaterale Nephrektomie begünstigt die Entwicklung des DCA- und des MAD-Hochdruckes, während der Cortison- und der Hydrocortison-Hochdruck durch diese Maßnahme nicht eindeutig beeinflußt werden.

4. Bilaterale Adrenalektomie begünstigt die Auslösung der DCA-, Cortison- und Hydrocortison-Hypertension. Dagegen ist die Entwicklung des MAD-Hochdruckes an die Anwesenheit der Nebennieren gebunden.

5. Der MAD-Hochdruck läßt sich nur bei weiblichen Ratten mit Regelmäßigkeit erzeugen.

6. Die an gleichzeitige Kochsalzüberdosierung gebundenen Steroide, DCA und MAD, führen zu schweren pathologisch-anatomischen Veränderungen in Form von Periarteriitis, perivasculären Infiltraten besonders im Herzmuskel und glomerulären und tubulären Nierenschädigungen, während die 11-Oxysteroide, für die die Kochsalzgabe nicht notwendig ist, keine entsprechenden Schädigungen hervorrufen und nur geringgradige, wenig typische morphologische Veränderungen erkennen lassen.

7. Unter einheitlichen Versuchsbedingungen wurde die Wirkung von Serpasil und der Hydrazinderivate Apresolin, Präparat 7406 (1-Hydrazinoisochinolin-hydrochlorid), Präparat 14179 (Hydrochlorid des 3-Hydrazino-5,6-diphenyl-pyridazin) auf die verschiedenen endokrinen Hochdruckformen geprüft, und zwar bei prophylaktischer und kurativer Gabe.

8. Der durch Überdosierung von DCA und Kochsalz ausgelöste Hochdruck wird durch Serpasil und noch ausgesprochener durch die Hydrazinderivate bei prophylaktischer Verabreichung in seiner Entwicklung verzögert bzw. unterdrückt. Bei kurativer Anwendung senken sowohl Hydrazinderivate wie auch Serpasil den DCA-Hochdruck. Die deutlichste Wirkung war mit einer Kombination von Apresolin und Serpasil zu erzielen.

9. Der durch Cortison oder Hydrocortison ausgelöste Hochdruck läßt sich durch Apresolin und Serpasil bei prophylaktischer Gabe verhindern. Der bereits ausgebildete Hochdruck wird durch Apresolin und Serpasil gesenkt.

10. Der Wirkungsmechanismus der hypotensiven Stoffe und Möglichkeiten der Pathogenese der verschiedenen endokrinen Hochdruckformen werden diskutiert.

1. *Bächtold, H. P.:* Inaug.-Diss. Basel 1950. – 2. *Braun-Menendez, E.:* Hypertension, Minnesota Press 1951, p. 98. – 3. *Braun-Menendez, E.:* Amer. J. Physiol. **163,** 701 (1950). – 4. *Friedman, S. M., Friedman, C. L.,* und *Nakashima, M.:* J. exp. Med. **93,** 361 (1951). – 5. *Friedman, S. M., Friedman, C. L.,* und *Nakashima, M.:* Endocrinology **51,** 401 (1952). – 6. *Friedman, S. M., Friedman, C. L.,* und *Nakashima, M.:* Endocrinology **53,** 633 (1953). – 7. *Friedman, S. M.,* und *Friedman, C. L.:* Endocrinology **49,** 318 (1951). – 8. *Friedman, S. M., Friedman, C. L.,* und *Nakashima, M.:* Amer. J. Physiol. **170,** 270 (1952). – 9. *Friedman, S. M., Friedman, C. L.,* und *Nakashima, M.:* Amer. J. Physiol. **176,** 120 (1954). – 10. *Gaunt, R., Renzi, A., Antonchak, K. N., Miller, G. J.,* und *Gilman, M.:* Ann. N.Y. Acad. Sci. **59,** 22 (1954). – 11. *Green, D. M., Saunders, F. I., Wallgren, N.,* und *Craig, R. L.:* Amer. J. Physiol. **170,** 94 (1952). – 12. *Gross, F., Noelpp, B., Sulser, F., Doebelin, R.,* und *Kündig, H.:* Klin. Wschr. **33,** 372 (1955). – 13. *Guillemin, R.,* und *Fortier, C.:* Endocrinology **48,** 617 (1951). – 14. *Haynes, F. W., Forsham, P. H.,* und *Hume, D. M.:* Amer. J. Physiol. **172,** 265 (1953). – 15. *Keller, R.,* und *Waser, P.:* Helv. physiol. pharmacol. Acta **12,** C 94 (1954). – 16. *Kersten, H. W., Brosene, W. G., Ablondi, F.,* und *Subba, I.:* J. Lab. clin. Med. **32,** 1090 (1947). – 17. *Knowlton, A. J., Loeb, E. M., Stoerk, H. C.,* und *White, J. P.:* J. exp. Med. **96,** 187 (1952). – 18. *Ledingham, J. M.:* Clin. Sci. **13,** 543 (1954). – 19. *Loeb, R. F., Archley, D. W., Ferrebee, J. W.,* und *Rogan, C.:* Tr. A. Amer. Physicians **54,** 285 (1939). – 20. *Loustalot, P.:* Schweiz. med. Wschr. **85,** 631, 1955. 21. *Meier, R., Bein, H. J., Gross, F., Tripod, J.:* im Druck. – 22. *Raab, W.:* J. Mt Sinai Hosp. **19,** 233 (1952). – 23. *Rosenberg, C. A., Dixon, M., Woodbury, D. M.,* und *Sayers, G.:* J. clin. Endocr. **12,** 611 (1952). – 24. *Salgado, E.,* und *Selye, H.:* Endocrinology **55,** 550 (1954). – 25. *Salgado, E.,* und *Selye, H.:* J. Endocr. **11,** 331 (1954). – 26. *Salgado, E.:* Endocrinology **55,** 377 (1954). – 27. *Selye, H., Hall, C. E.,* und *Rowley, E. M.:* Canad. med. Ass. J. **49,** 88 (1943). – 28. *Selye, H.:* J. clin. Endocr. **6,** 117 (1946). – 29. *Skelton, F. R.:* Endocrinology **53,** 452 (1953). – 30. *Skelton, F. R.:* Endocrinology **55,** 288 (1954). – 31. *Stafford, R. O., Thole, L. C.,* und *Olson, K. F.:* Endocrinology **52,** 292 (1953). – 32. *Wastl, H.:* Arch. int. Pharm. **71,** 204 (1945). – 33. *Williams, C. D., Kingsbury, G. H.,* und *Robert, H. E.:* J. Lab. clin. Med. **44,** 210 (1954). – 34. *Williams, J. R., Grollman, A.,* und *Harrison, T. R.:* J. clin. Invest. **18,** 373 (1939). – 35. *Woodbury, D. M., Rosenberg, C. A.,* und *Sayers, G.:* Fed. Proc. **9,** 139 (1950).

Für die Förderung und Unterstützung bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. R. Meier und Herrn Dr. F. Gross meinen besten Dank aussprechen. Herrn Dr. P. Loustalot danke ich für die Durchführung der histologischen Untersuchungen.